

## Perbaikan Histopatologi Pankreas Tikus Hiperglikemia setelah Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (*Syzygium luzonense* (Merr.) Merr.)

Mario Walean<sup>1</sup>, Rostina Melpin<sup>1</sup>, Mervina Rondonuwu<sup>1</sup>, Kinzie F. Pinontoan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Prisma

Email: mario.walean@gmail.com

### Abstract

Pakoba as an endemic plant in North Sulawesi has ethnomedical benefits in treating diabetes. The purpose of this study was to determine the histopathological of pancreatic hyperglycemic rats induced by alloxan by the administration of pakoba stem bark ethanol extract (PSBEE). Rats with an average weight of 150-200 gr were divided into 5 treatment groups. Group I as a normal control without alloxan administration then group II alloxan control, group III were treated with glibenclamide 5 mg/kgbw, groups IV and V were treated with PSBEE 150 and 300 mg/kgbw oral gavage. Phytochemical screening results of PSBEE contain a lot of alkaloids, flavonoids, and tannins. A dose of 300 mg/kgbw PSBEE is better in repair pancreatic cells in hyperglycemia rats compared with a dose of 150 mg/kgbw. There needs further research to know the antioxidant activity, the mechanism of the active compound content of the pakoba stem bark as an antihyperglycemic.

**Keywords :** Alloxan, Histopathology, Hyperglycemia, Pakoba.

### Abstrak

Pakoba sebagai tanaman endemik Sulawesi Utara yang mempunyai manfaat secara etnomedikal dalam mengobati diabetes. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui gambaran histopatologi pankreas tikus hiperglikemia yang diinduksi aloksan dengan pemberian ekstrak etanol kulit batang pakoba (ETKBP). Tikus putih dengan berat rata-rata 150-200 gr dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Kelompok I sebagai kontrol normal tanpa pemberian aloksan selanjutnya kelompok II kontrol aloksan, kelompok III diberi perlakuan dengan glibenklamid sebanyak 5 mg/kgbb, kelompok IV dan V diberi perlakuan masing-masing ETKBP 150 dan 300 mg/kgbb secara oral. Hasil skrining fitokimia ETKBP mengandung alkaloid, flavonoid, dan tanin yang cukup banyak. ETKBP dosis 300 mg/kgBB lebih baik dalam memperbaiki sel pankreas tikus hiperglikemia dibandingkan dengan dosis 150 mg/kgBB. Perlu ada penelitian lanjut mengetahui aktivitas antioksidan, serta mekanisme kerja dari kandungan senyawa aktif dari kulit batang pakoba sebagai antihyperglykemia.

**Kata kunci :** Aloksan, Hiperglikemia, Histopatologi, Pakoba

### Pendahuluan

Eksplorasi bioaktif tumbuhan untuk menemukan kandungan fitokimia yang berpotensi farmakologis masih menjadi *trend* peneliti dunia. Fitokimia didefinisikan sebagai senyawa nonnutrisi yang secara alami terbentuk, memiliki aktivitas biologis, berasal dari turunan senyawa kimia yang hanya ditemukan pada tumbuhan (Alasalvar & Shahidi, 2009).

Secara etnomedikal pakoba (*Syzygium luzonense* (Mer.) Merr) yang merupakan tumbuhan endemik Sulawesi Utara, dimanfaatkan sebagian masyarakat Minahasa untuk mengobati diabetes. Pengetahuan etnomedikal dapat menjadi dasar untuk eksplorasi bioaktivitas dari pakoba.

Penelitian sebelumnya melaporkan pemberian ETKBP pada tikus urolithiasis, dapat memperbaiki kerusakan sel glomerulus akibat pemberian etilen glikol (Walean *et al.*, 2018). Analisis fitokimia awal menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit batang pakoba (ETKBP) memiliki kandungan tanin, alkaloid dan flavonoid (Kinho *et al.*, 2011). Penelitian pada beberapa spesies

*Syzygium* lainnya menunjukkan kemampuan sebagai antidiabetes, Singh *et al.*, (2018) berhasil mengisolasi senyawa *mycaminose* dari *S.cumini* dan berhasil menurunkan gula darah tikus putih yang diinduksi streptozotisin. Ekstrak etanol daun *S. polyanthum* menunjukkan aktivitas antihyperglykemia dan antioksidan, (Wahjuni & Wita, 2017). *S.aqueum* juga dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes (Manaharan *et al.*, 2012).

Sampai saat ini sedikit informasi mengenai pakoba dan pengaruhnya terhadap penyakit diabetes. Dalam penelitian ini dilakukan pengamatan terhadap efek ETKBP terhadap histopatologi tikus hiperliglikemia yang diinduksi aloksan.

### Metode

#### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan kandang tikus dari plastik, alat injeksi, alat bedah, botol kaca, blender, *shaker* inkubator, mikrotom, glukometer, kaca objek dan kaca penutup, mikroskop kamera,

*rotary evaporator*, timbangan analitik. Bahan yang digunakan yaitu kulit batang pakoba, aquades, etanol, aloksan monohidrat, glibenklamid, larutan bouin, etanol, xilol, parafin, pewarnaan hematoksin dan eosin dan bahan kimia untuk skrining fitokimia.

### Ekstraksi dan Skrining Fitokimia

Sampel kulit batang pakoba yang diperoleh dicuci bersih dengan air mengalir, ditiriskan, lalu dikering anginkan, kemudian diblender sampai halus. Selanjutnya dimaserasi selama 3 hari dalam *shaker incubator* pada suhu 25°C. Hasil maserasi kemudian disaring dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 40°C dan tekanan pompa vakum 175 mbar sesuai dengan protokol alat sehingga diperoleh ETKBP.

Uji alkaloid dilakukan dengan menggunakan tiga pereaksi alkaloid yaitu, pereaksi Dragendorff, pereaksi Meyer, dan pereaksi Wagner. Uji flavonoid dilakukan dengan menggunakan metode Shinoda. Uji Saponin menggunakan uji busa dalam air panas dan uji tannin dilakukan dengan penambahan larutan FeCl<sub>3</sub> 5% pada sampel.

### Hewan Uji Hiperglikemia

Tikus perlakuan mempunyai bobot 150-200 gr diaklimatisasi selama 2 minggu sebelum perlakuan dimulai. Tikus dipelihara dalam kondisi ruangan masing-masing 12 jam gelap dan terang. Pemberian pakan dan air minum dilakukan secara *ad libitum* dengan pakan standar. Kecuali kelompok kontrol normal, kelompok yang lain diberi penyuntikan aloksan monohidrat. Pemberian aloksan dilakukan menurut (Adeoye *et al.*, 2017) dengan sedikit modifikasi yaitu dengan dosis 120 mg/kgbb yang dilarutkan dalam 0.2 ml NaCl fisiologis secara intraperitoneal (I.P). Pemeriksaan gula darah dilakukan dengan menggunakan glukometer 3 hari setelah penyuntikan aloksan. Tikus-tikus yang memiliki kadar glukosa darah lebih dari 200 mg/dL dimasukkan dalam percobaan selanjutnya selama 21 hari. Kelompok II kontrol aloksan, kelompok III diberi perlakuan dengan glibenklamid sebanyak 5 mg/kgbb, kelompok IV dan V diberi perlakuan masing-masing ETKBP 150 dan 300 mg/kgbb secara oral.

### Histopatologi pankreas

Tikus uji dikorbankan pada hari ke-21 melalui pembiusan dengan eter. Abdomen dibuka dan pankreas diangkat. Difiksasi dengan larutan Bouin. Pembuatan preparat dilakukan dengan metode paraffin, dipotong setebal 5 µm dan diwarnai dengan pewarnaan hematoksin eosin (Campbell-Thompson *et al.*, 2012)

### Hasil dan Pembahasan

Hasil ekstraksi diperoleh ETKBP sebanyak 24,5 gr yang berwarna merah darah dengan aroma khas kulit batang Pakoba. Hasil analisis fitokimia ETKBP dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil analisis fitokimia ETKBP

Golongan Senyawa	Hasil Uji	Ket
Alkaloid	++	Banyak
Flavonoid	++	Banyak
Saponin	-	Tidak Ada
Tanin	+++	Sangat Banyak

Hasil uji fitokimia yang dilakukan sejalan dengan hasil uji fitokimia dilakukan Kinho *et.al.*, (2011) yang mengandung alkaloid, flavonoid dan tanin. Beberapa penelitian melaporkan kandungan fitokimia beberapa tumbuhan genus *Syzgium*. Ekstrak etanol *S.myrtifolium* memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, triterpenoid, dan saponin (Haryati, *et al.*, 2015; Banerjee & Aziz, 2018). *S.cumini* mengandung alkaloid, fenolik dan terpenoid (Sudarmi, *et al.*, 2017). Evendi (2017) melaporkan ekstrak metanol *S.polyanthum* memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin.

Hasil pengecekan gula darah hewan uji, 3 hari setelah pemberian aloksan semua perlakuan kecuali kelompok tikus normal memperlihatkan kenaikan gula darah yang signifikan, dapat dilihat di tabel 2.

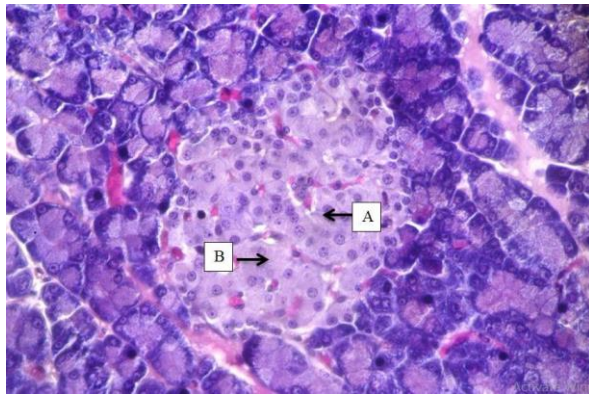
Tabel 2. Gula darah tikus setelah perlakuan aloksan

Perlakuan	Gula darah sesudah pemberian aloksan
Kontrol normal	95,0 ± 5.83
Aloksan	434,8 ± 45,67
Glibenklamid	406,8 ± 67.23
Dosis 150 mg/KgBB	449,0 ± 38,99
Dosis 300 mg/KgBB	450,0 ± 38,11

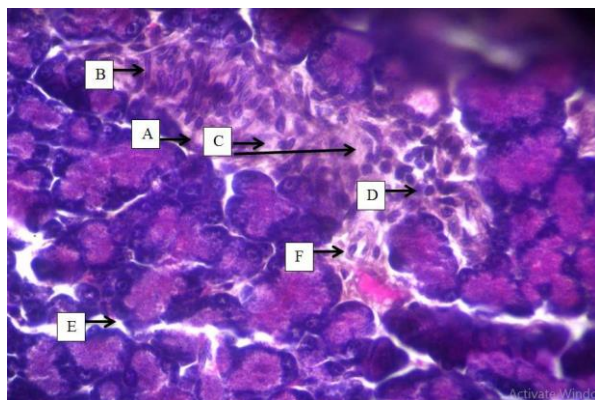
Catatan: Data disajikan dalam rata-rata dan standar deviasi

Tabel 2. memperlihatkan semua kelompok perlakuan kecuali kelompok normal mempunyai tingkat gula darah yang tinggi yaitu >400 mg/dL. Pemilihan tikus sebagai hewan coba untuk hiperglikemia dikarenakan kemiripan struktur dan fisiologi pankreas tikus dengan manusia (Longnecker, 2014; Dolensek, *et al.*, 2015).

Pada tikus normal (Gambar 1.) terlihat pulau Langerhans dalam keadaan normal dan inti sel terlihat jelas yang di kelilingi oleh sel-sel asinar yang normal. Gambar 2. memperlihatkan histologi pankreas tikus hiperglikemia.



Gambar 1. Histopatologi pankreas tikus normal perbesaran 400 X Ket: A=Sel asinar, B=pulau Langerhans.



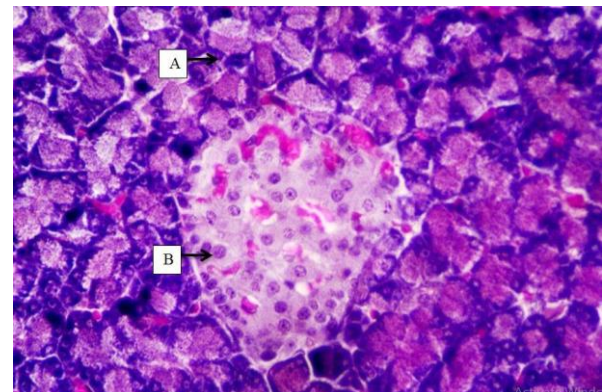
Gambar 2. Histopatologi pankreas tikus hiperglikemia perbesaran 400 X. Keterangan: A=pulau Langerhans yang menyusut, B = inti sel menyusut, C= Sitoplasma yang memudar D = Piknosis E=Deskuamasi sel asinar. F= Deskuamasi pulau Langerhans

Histologi tikus hiperglikemia yang diinduksi aloksan terlihat adanya terjadi penyusutan (*atrofi*) ukuran pulau Langerhans, *atrofi* inti sel dalam pulau Langerhans, terlihat adanya piknosis dari inti sel yang terkondensi dengan warna yang lebih hitam. Sel asinar dan pulau Langerhans mengalami deskuamasi. Juga terlihat sitoplasma yang memudar pada pulau Langerhans

Penelitian sebelumnya melaporkan, kerusakan histopatologi pankreas diabetes ditandai dengan perubahan bentuk dari pankreas berupa penyusutan dan pengurangan ukuran dari pulau Langerhans (Abdul-Hamid & Moustafa, 2013), vakuolisasi sitoplasma (Miniawy *et al.*, 2017; Al-malki & Rabey, 2015). Sitoplasma yang memudar mengindikasikan kandungan insulin yang sedikit yang mengarah pada terjadinya vakuolisasi sitoplasma (Konda *et al.*, 2019). Juga terjadi piknosis pada nukleus (Motshakeri *et al.*, 2014), perubahan bentuk nukleus dan sel kehilangan nukleus (Jelodar, *et al.*, 2007; Abdul-Hamid & Moustafa, 2013) selain itu terjadi

pembengkakan nukleus sel yang ada dalam pulau Langerhans (Khamchan, *et al.*, 2018).

Pemberian aloksan membuat hiperglikemia pada tikus (Sasmita, *et al.*, 2017). Pada penelitian ini pemberian aloksan (120mg/kgbb I.P) membuat hiperglikemia pada tikus 72 jam setelah induksi aloksan. Aloksan merupakan bahan penting yang digunakan untuk membuat hewan eksperimen diabetes pada tikus, mencit, kelinci dan anjing (Etuk, 2010). Mekanisme aloksan adalah merusakkan sel  $\beta$ -pankreas diawali dengan aloksan masuk melalui transporter glukosa GLUT2 dan bereaksi dengan *glutathione*. Proses ini akan menghasilkan asam dialurat dan produk lain berupa *reactive oxygen spesies* (ROS) dalam bentuk radikal superoksida, hidrogen peroksida dan akhirnya radikal hidroksil. Radikal hidroksil inilah yang bertanggung jawab atas kematian sel  $\beta$ -pankreas dikarenakan sel  $\beta$ -pankreas memiliki kemampuan pertahanan antioksidan sangat rendah. (Lenzen, 2008; Sharma *et al.*, 2013) akibatnya produksi insulin tidak mencukupi sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat (Ajiboye *et al.*, 2018a).



Gambar 3. Histopatologi pankreas tikus hiperglikemia dengan glibenklamid. Perbesaran 400 X. Keterangan: A= Sel asinar, B = pulau Langerhans

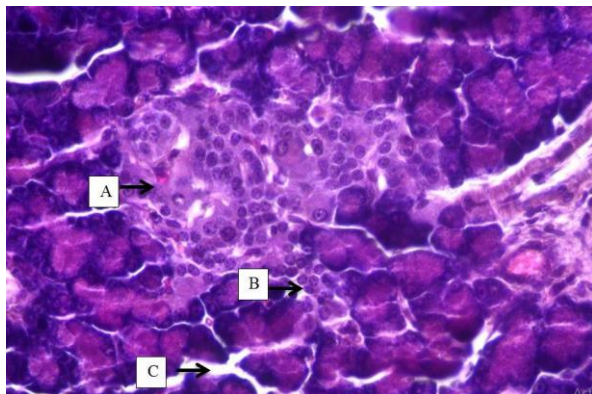
Pemberian glibenklamid 5 mg/kgbb pada tikus hiperglikemia (Gambar 3.), memperlihatkan kondisi sel pankreas yang hampir sama dengan tikus normal. Tidak terlihat adanya kerusakan pada pulau Langerhans dan sel asinar.

Gambar 3. memperlihatkan perubahan yang signifikan pada sel pankreas tikus yang diberi glibenklamid. Glibenklamid merupakan hipoglikemik oral derivat sulfonilurea yang bekerja aktif menurunkan kadar gula darah (Balsells *et al.*, 2015). Glibenklamid bekerja terutama dalam meningkatkan sekresi insulin dan perbaikan sel  $\beta$ -pankreas. Glibenklamid bertindak menghambat *ATP-sensitive potassium channels* pada sel  $\beta$ -pankreas sehingga membran sel terdepolarisasi menyebabkan terbukanya *voltage-dependent calcium channel* sehingga  $Ca^{2+}$  masuk ke sitosol menyebabkan tingkat kalsium intraselular



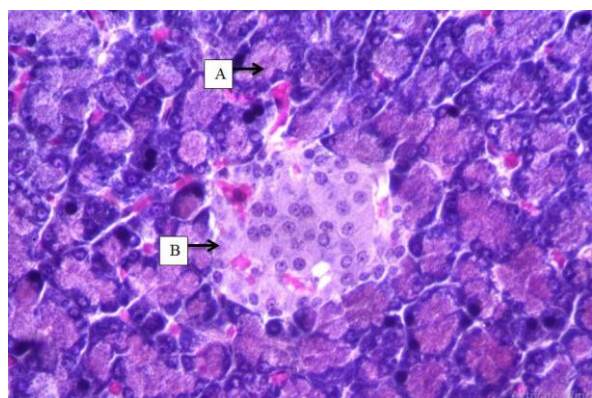
meningkat pada sel  $\beta$ -pankreas akhirnya merangsang pelepasan insulin dan perbaikan sel  $\beta$ -pankreas (Serrano-Martín, *et al*, 2006; Luzi & Pozza, 1997)

Gambar 4. memperlihatkan histologi pankreas dengan pemberian ETKBP dosis 150 mg/kgbb pada tikus hiperglikemia telah menunjukkan adanya perbaikan pada pulau Langerhans lebih baik dari tikus hiperglikemia. Tapi pulau Langerhans masih mengalami penyusutan. Terlihat masih adanya deskuamasi pada pulau Langerhans dan sel asinar. Tidak terlihat adanya piknosis dan sitoplasma yang memudar



Gambar 4. Histopatologi pankreas tikus hiperglikemia dengan pelakuan ETKBP dosis 150 mg/kg BB perbesaran 400 X. Keterangan: A= pulau Langerhans B = Deskuamasi pulau Langerhans C= Deskuamasi sel asinar.

Perbaikan sel juga terlihat pada histologi pankreas dengan pemberian ETKBP dosis 300 mg/kgbb. Gambar 5 menunjukkan adanya perbaikan pada sel pankreas arah normal. Tidak terlihat adanya kerusakan pada pulau Langerhans dan sel asinar. Sel pankreas terlihat seperti pada tikus normal



Gambar 5. Histopatologi pankreas tikus hiperglikemia dengan pelakuan ETKBP dosis 300 mg/kg BB perbesaran 400 X. Keterangan: A= Sel asinar, B = pulau Langerhans

Pemberian ETKBP dosis 150 mg/kgbb pada tikus hiperglikemia, telah menunjukkan perbaikan ke arah normal. Tetapi masih terlihat adanya kerusakan yaitu bentuk pulau Langerhans yang tidak normal. meskipun demikian, pada dosis ini telah terjadi perbaikan pada sel pankreas jika dibandingkan dengan pankreas tikus yang hiperglikemia. Sementara pemberian dosis 300 mg/kgbb menunjukkan gambaran histologi yang mirip dengan kelompok glibenklamid dan normal. Hal ini menandakan pemberian dosis 300 mg/kgbb lebih baik dari dosis 150 mg/kgbb.

Adanya kemampuan menurunkan kadar glukosa darah pada ETKBP tidak lepas dari kandungan fitokimia yang terdapat dalam kulit batang pakoba. Hasil skrining fitokimia, menunjukkan kulit batang pakoba mengandung alkaloid, flavonoid, dan tanin yang cukup banyak.

Meskipun demikian mekanisme kerja ETKBP belum diketahui secara pasti dalam memperbaiki sel pankreas tikus hiperglikemia. Data yang diperoleh merupakan data pertama yang melaporkan histopatologi pankreas tikus dengan perlakuan ETKBP.

Penelitian sebelumnya melaporkan beberapa spesies tumbuhan *Syzygium* mempunyai aktivitas antihiperglikemia. Buah *S.densiflorum* memiliki aktivitas antihiperglikemia melalui penghambatan aktivitas dari radikal bebas (Krishnasamy & Muthusamy, 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Ajiboye *et al.*, (2018b) melaporkan kandungan polifenol ekstrak *S.cumini* yang diberikan kepada tikus hiperglikemia dapat meningkatkan aktivitas dari superoksida dismutase, katalase, dan glutathione peroksidase yang merupakan antioksidan alami yang melawan stress oksidatif. Hal ini berdampak pada perbaikan sel-sel pankreas. Kombinasi antara *Andrographis paniculata* dan *S.polyanthum* dilaporkan menjaga dan memperbaiki sel pankreas yang telah diinduksi oleh aloksan. Kandungan flavonoid *quercetin*, *gallic acid*, and antosianin pada *wax apple* dari *S.samarangense* meningkatkan fungsi dari sel  $\beta$ -pankreas sehingga meningkatkan sekresi insulin juga mengurangi stress oksidatif (Khamchan, *et al.*, 2018)

Pada penelitian ini kemampuan ETKBP dimungkinkan karena kandungan fitokimia dari pakoba yang memiliki aktivitas antioksidan sehingga memberikan kemampuan untuk memperbaiki dan menjaga sel  $\beta$ -pankreas yang rusak akibat pemberian aloksan. Diduga aktivitas antioksidan alami pada pakoba mengurangi stress oksidatif pada tikus hiperglikemia. Selain itu pakoba memiliki kemampuan untuk memperbaiki sel  $\beta$ -pankreas dilihat dari gambaran histologi pankreas yang akhirnya meningkatkan kembali produksi insulin dan sekresi insulin pada tikus hiperglikemia. Walaupun demikian penelitian lebih lanjut perlu untuk dilakukan untuk mengetahui aktivitas

antioksidan, serta mekanisme kerja dari kandungan senyawa aktif dari kulit batang pakoba sebagai anti hiperglikemia.

## Simpulan

Ekstrak etanol kulit batang pakoba dosis 150 mg/kgbb dan 300 mg/kgbb berdasarkan analisis histopatologi dapat memperbaiki pankreas hiperglikemia. Ekstrak etanol kulit batang pakoba 300 mg/kgbb memiliki kemampuan lebih baik dalam memperbaiki

pankreas dibandingkan dengan dosis 150 mg/kgbb. Perlu ada penelitian lanjut mengetahui aktivitas antioksidan, serta mekanisme kerja dari kandungan senyawa aktif dari kulit batang pakoba sebagai anti hiperglikemia.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi yang telah membiayai penelitian ini.

## Daftar Referensi

- Abdul-Hamid, M. & Moustafa, N., 2013. Protective effect of curcumin on histopathology and ultrastructure of pancreas in the alloxan treated rats for induction of diabetes. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, [online] 66(4), pp.169–179. Available at: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jobaz.2013.07.003>>.
- Adeoye, A.T., Oyagbemi, A.A., Adedapo, A.D., Omobowale, T.O., Ayodele, A.E. & Adedapo, A.A., 2017. Antidiabetic and Antioxidant Activities of the Methanol Leaf Extract of Vernonia amygdalina In Alloxan-Induced Diabetes In Wistar Rats. *Journal of Medical Plants for Economic Development*, pp.1–12.
- Ajiboye, B.O., Ojo, O.A., Akuboh, O.S., Abiola, O.M., Idowu, O. & Amuzat, A.O., 2018a. Anti-hyperglycemic and anti-inflammatory activities of polyphenolic-rich extract of syzygium cumini linn leaves in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 23, pp.1–8.
- Ajiboye, B.O., Ojo, O.A., Akuboh, O.S., Okesola, M.A., Idowu, O.T., Oyinloye, B.E. & Talabi, J.Y., 2018b. The Protective Effect of Polyphenol-Rich Extract of Syzygium cumini Leaves On Cholinesterase and Brain Antioxidant Status In Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 11(2), pp.163–169.
- Alasalvar, C. & Shahidi, F., 2009. *Tree Nuts: Composition, Phytochemicals, and Health Effects*. New York: CRC Press.
- Al-malki, A.L. & Rabey, H.A. El, 2015. The Antidiabetic Effect of Low Doses of Moringa oleifera Lam . Seeds on Streptozotocin Induced Diabetes and Diabetic Nephropathy in Male Rats. *BioMed Research International*.
- Aziz, A. & Banerjee, S., 2018. Phytochemical Screening and Antibacterial Activity study of Syzygium cumini (Myrtaceae) Seed Extracts. *Pharmatutor*, [online] 6(4), p.70. Available at: <<http://www.pharmatutorjournal.com/index.php/pt/article/view/525>>.
- Balsells, M., García-Patterson, A., Solà, I., Roqué, M., Gich, I. & Corcoy, R., 2015. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Montserrat Balsells registrar in endocrinology and nutrition. BMJ Publishing Group Ltd*, [online] 102(January), pp.305–307. Available at: <<http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.h102>>.
- Campbell-Thompson, M.L., Heiple, T., Montgomery, E., Zhang, L. & Schneider, L., 2012. Staining protocols for human pancreatic islets. *Journal of Visualized Experiments*, (63), pp.1–5.
- Dolensek, J., Rupnik, M. & Stozar, A., 2015. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets*, 7(1), pp.2–9.
- Etuk, 2010. Animals Models for Studying Diabetes Mellitus. *Agriculture And Biology Journal Of North America*, 2, pp.130–134.
- Haryati, N., Saleh, C. & Erwin, 2015. Uji Toksisitas Dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Merah Tanaman Pucuk Merah (Syzygium Myrtifolium Walp.) Terhadap Bakteri Staphylococcus Aureus Dan Escherichia Coli. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 13(1), pp.35–40.
- Jelodar, G., Maleki, M. & Sirus, S., 2007. Effect of fumitory, celery and lemon on blood glucose and histopathology of pancreas of alloxan diabetic rats. *Journal of Applied Animal Research*, 31(1), pp.101–104.
- Khamchan, A., Paseephol, T. & Hanchang, W., 2018. Protective effect of wax apple (Syzygium samarangense (Blume) Merr. & L.M. Perry) against streptozotocin-induced pancreatic  $\beta$ -cell damage in diabetic rats. *Biomedicine &*

- Pharmacotherapy*, [online] 108, pp.634–645. Available at: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218325927>> [Accessed 14 Nov. 2019].
- Kinho, J., Arini, D.I.D., Halawane, J., Nurani, L., Halidah, Kafiar, Y. & Karundeng, M.C., 2011. *Tumbuhan obat tradisional di Sulawesi Utara*. Balai Penelitian Kehutanan Manado.
- Konda, P.Y., Dasari, S., Konanki, S. & Nagarajan, P., 2019. In vivo antihyperglycemic, antihyperlipidemic, antioxidative stress and antioxidant potential activities of *Syzygium paniculatum* Gaertn. in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Heliyon*, [online] 5(3), p.e01373. Available at: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844018371627>> [Accessed 14 Nov. 2019].
- Krishnasamy, G. & Muthusamy, K., 2015. In Vitro Evaluation of Antioxidant and Antidiabetic Activities of *Syzygium densiflorum* Fruits. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, [online] 5(11), pp.912–917. Available at: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2222180815609562>> [Accessed 14 Nov. 2019].
- Lenzen, S., 2008. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51, pp.216–226.
- Longnecker, D., 2014. Anatomy and Histology of the Pancreas. *Pancreapedia*, pp.1–26.
- Luzi, L. & Pozza, G., 1997. *Glibenclamide: An old drug with a novel mechanism of action?* *Acta Diabetologica*, .
- Manaharan, T., Appleton, D., Cheng, H.M. & Palanisamy, U.D., 2012. Flavonoids isolated from *Syzygium aqueum* leaf extract as potential antihyperglycaemic agents. *Food Chemistry*, [online] 132(4), pp.1802–1807. Available at: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814611017626>> [Accessed 14 Nov. 2019].
- Miniawy, H.M. El, Ahmed, K.A., Ibrahim, E.M., Sabry, D., Tahany, A. & Amer, E., 2017. Camel ' s wharton jelly mesenchymal stem cell is a novel tool for regeneration of induced diabetes mellitus. *Journal of Translational Science*, 3(5).
- Motshakeri, M., Ebrahimi, M., Goh, Y.M., Othman, H.H., Hair-Bejo, M. & Mohamed, S., 2014. Effects of brown seaweed (*Sargassum polycystum*) extracts on kidney, liver, and pancreas of type 2 diabetic rat model. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Sasmita, F.W., Susetyarini, E. & Pantiwati, Y., 2017. Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar ( *Rattus norvegicus* ) yang Diinduksi Alloxan. *Biosfera*, 34(1), pp.22–31.
- Serrano-Martín, X., Payares, G. & Mendoza-León, A., 2006. Glibenclamide, a blocker of K+ATP channels, shows antileishmanial activity in experimental murine cutaneous leishmaniasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(12), pp.4214–4216.
- Sharma, B., Siddiqui, M.S., Kumar, S.S., Ram, G. & Chaudhary, M., 2013. Liver protective effects of aqueous extract of *Syzygium cumini* in Swiss albino mice on alloxan induced diabetes mellitus. *Journal of Pharmacy Research*, [online] 6(8), pp.853–858. Available at: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jopr.2013.07.020>>.
- Singh, B. & Vijayakumar, S., 2018. Evaluation of Anti-Diabetic Activity of Leaves of *Syzygium cumini* Mono Herbal Formulation In Wistar. *World Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7, pp.1391–1397.
- Sudarmi, K., Darmayasa, G.B.I. & Muksin, I.K., 2017. Uji Fitokimia dan Daya Hambat Ekstrak Daun Juwet ( *Syzygium cumini* ) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* ATCC. *Jurnal Simbiosis*, 2(September), pp.47–51.
- Wahjuni, S. & Wita, I.W., 2017. Hypoglycemic and Antioxidant Effects of *Syzygium polyanthum* Leaves Extract On Alloxan Induced Hyperglycemic Wistar Rats. *Bali Medical Journal*, 3(3), pp.113–116.
- Walean, M., Rumondor, R., Maliangkay, H.P. & Melpin, R., 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba ( *Syzygium* sp ) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih yang Diinduksi Etilen Glikol. *Chemistry Progress*, 11(1), pp.29–34.